

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—199674

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 213/66

A 61 K 31/44

// C 07 D 491/056

識別記号

A C B

庁内整理番号

7138—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)11月12日

発明の数 2

審査請求 未請求

8115—4C

(全 4 頁)

⑮ ピリドキシン誘導体およびそれを用いた血小板凝集阻止剤

調布市菊野台1丁目20番地の29

⑯ 発明者 片山肇

新潟市五十嵐一の町6495—1番地

⑰ 特 願 昭58—73312

⑱ 出 願 昭58(1983)4月26日

⑲ 出 願 人 テルモ株式会社

⑳ 発 明 者 若林利生

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

多摩市永山5丁目30番地30—2

㉑ 発 明 者 新井潤一郎

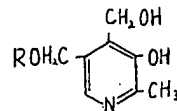
明 細 書

1. 発明の名称

ピリドキシン誘導体およびそれを用いた血小板凝集阻止剤

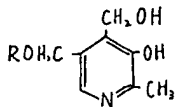
の範囲第1項記載のピリドキシン誘導体。

(4) 一般式



2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中Rはトリエン高級脂肪酸またはペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基)で示されるピリドキシン誘導体。

(2) トリエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは14ないし20個の炭素原子である特許請求の範囲第1項記載のピリドキシン誘導体。

(3) ペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは18ないし22個の炭素原子である特許請求

(式中Rはトリエン高級脂肪酸またはペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基)で示されるピリドキシン誘導体を用いた血小板凝集阻止剤。

(5) トリエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは14ないし20個の炭素原子である特許請求の範囲第4項記載のピリドキシン誘導体を用いた血小板凝集阻止剤。

(6) ペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは18ないし22個の炭素原子である特許請求の範囲第4項記載のピリドキシン誘導体を用いた血小板凝集阻止剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## I. 発明の背景

## 技術分野

本発明はビリドキシンの誘導体およびそれを用いた血小板凝集阻止剤に関するものである。本発明によつて提供されるビリドキシンの誘導体は新規化合物であつて、強力な血小板凝集阻止作用を有する。従つて血小板凝集に起因する疾患即ち血栓症の予防に有効である。また、血小板の凝集は、ガンの転移にも関与しているといわれており、本発明の化合物はガン転移の予防効果も有する。

## 先行技術

トリエン高級脂肪酸である9,12,15-オクタデカトリエン酸(α-リノレン酸)は必須脂肪酸であり、8,11,14-エイコサトリエン酸はプロスタグランジンE<sub>1</sub>の前駆体であり各々重要な化合物である。ペンタエン高級脂肪酸については、5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸が魚油中に多く含まれておりLDLコレス

テロールを低下させる作用のあることが報告されている。

本発明者等はビリドキシンのトリエン高級脂肪酸エステルおよびビリドキシンのペンタエン高級脂肪酸エステルを種々合成し、それらの薬理活性を鋭意研究した結果、優れた血小板凝集抑制作用を有することを見出し本発明を完成するに至つた。

## II. 発明の目的

本発明は血小板凝集阻止作用を有するビリドキシンのトリエン高級脂肪酸エステル及びビリドキシンのペンタエン高級脂肪酸エステルおよびそれを用いた血小板凝集阻止剤を提供することを目的とする。急性心筋梗塞や脳血栓のような血栓症は、近年成人病の中で大きな割合を占めるに至つており、これを有効に予防する薬剤の出現が強く望まれている。

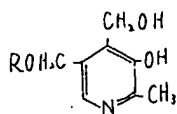
本発明はさらにガン転移予防剤として有用なビリドキシンのトリエン高級脂肪酸エステル及びビリドキシンのペンタエン高級脂肪酸エス

ルを提供することを目的とする。

## III. 発明の具体的説明

本発明の第1の目的は

一般式



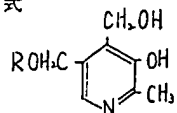
(式中Rはトリエン高級脂肪酸またはペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基)で示されるビリドキシンの誘導体によつて達成される。

前記トリエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは14ないし20個の炭素原子であることが望ましい。

また前記ペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基のRは18ないし22個の炭素原子であることが望ましい。

また、本発明の第2の目的は

一般式



(式中Rはトリエン高級脂肪酸またはペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基)で示されるビリドキシンの誘導体を用いた血小板凝集阻止剤によつて達成される。

本発明によつて提供される前記一般式で示されるビリドキシンの誘導体において、Rの定義としてのトリエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基とは、炭素鎖中に3個のシス配位二重結合を有する脂肪酸から水酸基を除いた基であり、ペンタエン高級脂肪酸から誘導されるアシル基とは炭素鎖中に5個のシス配位二重結合を有する脂肪酸から水酸基を除いた基である。このようなビリドキシンの誘導体のうち、最も好ましいものは、2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(9,12,15-オクタデカトリエノイル)オキシメチルビリジン、2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(5,8,11,14,17-エイコペンタエノイル)オキシメチルビリジンを挙げるができる。

本発明の前記式で示めされるエステルは、トリエン高級脂肪酸あるいはペンタエン高級脂肪酸とインプロピリデンビリドキシンを縮合剤の存在下で反応させ、ついで酸による加水分解により得られる。縮合剤の例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、2-クロロ-1-メチルビリジニウム p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。加水分解に用いられる酸としては水性酢酸が好ましく挙げられる。

本発明のビリドキシ誘導体は血栓症予防剤またはガン転移予防剤として使用され、投与量は成人1日量約50~1500mgであり、必要により1~3回に分けて投与する。投与方法は経口投与が望ましいが、静注も可能である。

本発明の化合物は通常の方法で製剤担体あるいは賦形剤と混合され、錠剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤に製剤化され、担体あるいは賦形剤の例としては炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、でんぷん、しよ糖、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム等があげられる。本発明の

化合物は、上記の固形剤の他に、油性懸濁剤、シロップのような液剤とすることもできる。

本発明の化合物の製剤中に、安定化を目的に $\alpha$ -トコフェロール、 $\alpha$ -トコトリエノール等を配合させることもできる。本発明の化合物をサイクロデキストリン等で包接して安定化させることもできる。

次に実施例および試験例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例 1

アルゴン気流中、無水塩化メチレン20ml中に $\alpha$ -リノレン酸(490mg)を溶解し、文献既知のインプロピリデンビリドキシリン(369mg)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(390mg)、4-ジメチルアミノビリジン(13mg)を順次加え、室温にて2時間反応した。反応液に石油エーテル(15ml)を加え15分攪拌後ろ過し、ろ液を減圧濃縮し940mgの残渣を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-酢酸

エチルエステル(4:1)溶出部より目的のアセトニド体(692mg)を得た。このものの物理化学的データは下記の通りである。

IR  $\nu_{max}^{CHCl_3}$   $cm^{-1}$ : 1738, 1603, 1567, 865。

NMR(CDC $_2$ )  $\delta$ (ppm): 0.97(3H, t, J=7.5 Hz), 1.56(6H, s), 2.37(3H, s), 4.86(2H, s), 4.93(2H, s), 7.97(1H, s)。

上記アセトニド(640mg)を80%水性酢酸(30ml)に溶かし、アルゴン下60℃で30時間攪拌した。反応終了後反応液を水で希釈し、炭酸ソーダで中和し、エーテル抽出し、水洗、芒硝乾燥した後、溶媒を溜去し残渣547mgを得た。これをセフアデックス LH-20(30g)を用いたカラムクロマトグラフィーを行ない、塩化メチレン溶出部より2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(9,12,15-オクタデカトリエノイル)オキシメチルビリジン(338mg)を得た。このものの物理化学的データは下記の通りである。

IR  $\nu_{max}^{CHCl_3}$   $cm^{-1}$ : 1730, 1642, 1560

NMR(CDC $_2$ )  $\delta$ (ppm): 0.90(3H, t, J=7.5 Hz), 2.40(3H, s), 7.85(1H, s)

#### 実施例 2

アルゴン気流中、無水塩化メチレン(15ml)に5,8,11,14,17-エイコサペンタエン酸(396mg)を溶解し、インプロピリデンビリドキシリン(274mg)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(297mg)、4-ジメチルアミノビリジン(10mg)を順次加え、室温にて3時間反応した。反応液にn-ペンタン(15ml)を加え、15分攪拌後ろ過し、ろ液を合せた後、減圧下に溶媒を溜去し、残渣706mgを得た。該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、塩化メチレン-酢酸エチルエステル(4:1)溶出部より目的のアセトニド体(516mg)を得た。このものの物理化学的データは下記の通りである。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1600, 1410  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.97 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.56 (6H, s), 2.42 (3H, s), 4.87 (2H, s), 5.00 (2H, s), 8.01 (1H, s)

上記アトニード体 (510 mg) を 80% 水性酢酸 (25 ml) に溶かし、アルゴン下 60℃ で 28 時間攪拌した。反応終了後反応液を永水 100 ml にあけ、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で中和し、エーテル抽出し、ついで水洗、芒硝乾燥した後、溶媒を溜去し残渣 416 mg を得た。これをセフアデックス LH-20 (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィを行ない、塩化メチレン溶出部より 2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエノイル)オキシメチルビリジン (251 mg) を得た。このものの物理化学的データは下記の通りである。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1725, 1380, 1290

オキシメチルビリジンの 50% 抑制濃度は 3.8  $\times 10^{-4}$  M であり、2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(5, 8, 11, 14, 17-エイコサペンタエノイル)オキシメチルビリジンの 50% 抑制濃度は 4.4  $\times 10^{-4}$  M であった。

#### M. 発明の作用効果

本発明によれば、血栓症予防効果およびガン転移予防効果を有するビリドキシンのトリエン高級脂肪酸エステルおよびビリドキシンのペンタエン高級脂肪酸エステルが提供される。

本発明の上記化合物は、アラキドン酸によつて誘起される血小板凝集作用を顕著に抑制するので、心筋梗塞、脳血栓等血液の凝固に起因する種々の血栓症の予防剤として使用することができる。また、ガンの転移には血小板の凝集が関与しているので、本発明の上記化合物はガン転移予防剤としても使用することができる。

さらに、本発明によれば、上記高級脂肪酸ビリドキシンエステルの製造方法が提供される。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730, 1600, 1410  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.30 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.43 (3H, s), 4.98 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.85 (1H, s)

#### 試験例

##### 血小板凝集抑制作用

3.8% クエン酸ナトリウム溶液 (1 容) を入れた注射器を用いてウサギ頸動脈より 9 容の血液を採取する。該血液より遠心分離し、血小板に富む血漿 (PRP : 50% 個/μl) を得る。

該 PRP 250 μl をキュベットに入れ、37℃ 恒温槽で 2 分間加温し、校体の溶液 (1.4  $\times 10^{-2}$  M エタノール溶液をトリス緩衝等張食塩水溶液-生理食塩水 (1 : 3) で希釈) 20 μl を加えて 3 分間インキュベートした後、凝集惹起剤であるアラキドン酸 (50 μM) 10 μl を加え、血小板凝集を測定した。アラキドン酸によつて誘起される血小板凝集に対する 2-メチル-3-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチル-5-(9, 12, 15-オクタデカトリエノイル)

#### 手続補正書

昭和 58 年 6 月 14 日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

#### 1. 事件の表示

昭和 58 年特許願第 73312 号

#### 2. 発明の名称

ビリドキシン誘導体およびそれを用いた血小板凝集阻止剤

#### 3. 補正をする者

事件との関係 発許出願人

住 所 東京都渋谷区横ヶ谷 2 丁目 44 番 1 号

名 称 テーブル株式会社

(代表取締役) 戸 澤 三 雄

電話 特許部 03 (374) 8131

#### 4. 補正命令の日付

自 発

#### 5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

#### 6. 補正の内容

明細書の第 12 頁第 10 行目の

「PRP : 50<sup>6</sup> 個/μl」とあるを

「PRP : 5  $\times$  10<sup>6</sup> 個/μl」に補正する。